

## BREVET SPÉCIAL DE MÉDICAMENT

P.V. n° 891.808

N° 1.799 M

Classification internationale : A 61 k — C 07 d

cited in the European Search  
Report of EP04 79 2910.4  
Your Ref.: 666548

Dérivés des 4-alcoxy-4-phénylpipéridines à substituants alcoyles supérieurs sur l'azote.

Société dite : N. V. RESEARCH LABORATORIUM DR. C. JANSSEN résidant en Belgique.

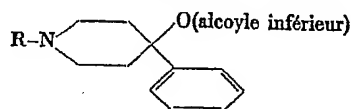
Demandé le 21 mars 1962, à 16<sup>h</sup> 28<sup>m</sup>, à Paris.

Délivré par arrêté du 29 avril 1963.

(Bulletin officiel de la Propriété industrielle [B.S.M.], n° 22 de 1963.)

(Demande de brevet déposée aux États-Unis d'Amérique le 22 mars 1961, sous le n° 97.426, au nom de M. Paul Adriaan Jan JANSSEN.)

La présente invention concerne un nouveau groupe de dérivés spécifiques de 4-alcoxy-4-phénylpipéridines dont l'azote porte un substituant alcoyle. Plus particulièrement, ces composés peuvent être représentés par la formule générale suivante :



Le radical alcoyle inférieur contient moins de 4 atomes de carbone tandis que R est choisi dans la classe comprenant les radicaux n-hexyle, n-heptyle et n-octyle.

Les composés de l'invention sont des inhibiteurs très actifs des convulsions produites par le pentylène-tétrazole. Cette activité est particulièrement remarquable, parce que les homologues N-alcoylés inférieur et supérieur, dans lesquels le substituant alcoyle fixé sur l'azote est le d-pentyle ou un alcoyle inférieur ou le n-nonyle et le n-décyle ne possèdent pas cette activité anticonvulsive. Les dérivés 4-hydroxylés des 1-alcoyl-4-phénylpipéridines sont également inactifs.

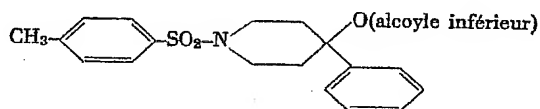
Les composés de l'invention permettent, en outre, de combattre les attaques dues à l'électrochoc.

Les bases organiques de l'invention forment des sels non toxiques par addition avec un grand nombre d'acides organiques et minéraux. De tels sels sont formés par exemple avec les acides sulfurique, phosphorique, chlorhydrique, bromhydrique, iodhydrique, sulfamique, citrique, lactique, maléique, malique, succinique, tartrique, cinnamique, acétique, benzoïque, gluconique, ascorbique, et les acides analogues. Elles forment aussi des sels d'ammonium quaternaire avec un grand nombre d'esters organiques de l'acide sulfurique, des hydracides halogénés et des acides aromatiques sulfoniques. Parmi ces esters, on peut citer le chlorure et le bromure de

méthyle, le chlorure d'éthyle, le chlorure de propyle, le chlorure de butyle, le chlorure d'isobutyle, le chlorure et le bromure de benzyle, le bromure de phénéthyle, le chlorure de naphtylméthyle, le sulfate de diméthyle, le sulfate de diéthyle, le benzène-sulfonate de méthyle, le toluènesulfonate d'éthyle, l'éthylène-chlorhydrine, la propylène-chlorhydrine, le bromure d'allyle, le bromure de métyllyle et le bromure de crotyle.

Ces composés peuvent être préparés par la condensation de l'halogénure d'alcoyle approprié avec une 4-alcoxy-4-phényl-pipéridine. La réaction est effectuée à une température élevée dans un solvant approprié tel que la 4-méthyl-2-pentanone.

Les 4-alcoxy-4-phénylpipéridines décrites ci-dessus comme produits intermédiaires sont préparées de la manière suivantes : le 4-phénylpipéridine-4-ol est chauffé avec du chlorure de p-toluènesulfonyl pour donner le 1-(p-tosyl)-4-phénylpipéridine-4-ol qui est chauffé avec de l'amidure de sodium dans du toluène pour donner l'alcoolate. En continuant à chauffer l'alcoolate avec un halogénure d'alcoyle approprié, on obtient la 1-(p-tosyl)-4-alcoxy-4-phénylpipéridine correspondante ayant la formule :



Ce composé est chauffé avec du sodium dans du butanol en atmosphère d'azote pour donner la 4-alcoxy-4-phénylpipéridine désirée.

Des essais effectués au laboratoire sur des souris donnèrent les résultats suivants.

(Voir tableau, page suivante)

Les composés conformes à l'invention et le mode opératoire permettant de les obtenir sont décrits dans les exemples suivants, donnés à titre non limi.

R	Alcoyle inférieur	N. de série	Essai à la « plaque chaude »	Activité mydriatique	Convulsions à l'électrochoc	Convulsions dus au métrazol *
CH <sub>3</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	3740	21	> 40	30	++
CH <sub>3</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub>	CH <sub>3</sub>	3630	31	≥ 40	40	+++
CH <sub>3</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub>	CH <sub>3</sub>	3725	≥ 40	> 40	25	+++
CH <sub>3</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4014	24	≥ 40	> 40	+
CH <sub>3</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	3735	11	17	65	++
CH <sub>3</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	3882	> 40	≥ 40	> 40	++
Valeurs de ED <sub>50</sub> en mpk s.c. **						
* Convulsions dues au métrazol : O = inactif. + = actif. ++ = très actif. +++ = extrêmement actif. ? = non éprouvé. ** mpk s.c. = mg de produit par kg de souris, injection sous-cutanée.						

tatif. Dans ces exemples, les quantités sont indiquées en parties en poids, les températures en degrés centigrades (°C) et les pressions en millimètres de mercure (mm).

*Exemple 1.* — Un mélange de 856 parties de chlorure d'ammonium et 3.000 parties de formaldéhyde à 36 % fut agité et chauffé à environ 60 °C. Tout en refroidissant pour maintenir cette température, on ajouta lentement 944 parties d' $\alpha$ -méthylstyrolène. Une fois l'addition terminée, le mélange fut agité à la température ambiante jusqu'à ce que la température du mélange soit tombée à environ 40 °C. Après l'addition de 2.000 parties de méthanol, on continua l'agitation pendant vingt heures. Le méthanol fut éliminé sous pression réduite et le résidu fut dilué avec 2.500 parties d'acide chlorhydrique concentré. Le mélange fut chauffé pendant quatre heures tout en agitant à une température de 100 °C. Le mélange fut ensuite refroidi, dilué avec 2.000 parties d'eau, alcalinisé avec de l'hydroxyde de sodium et extrait au benzène. L'extrait fut séché, filtré puis le filtrat fut distillé. Le résidu fut distillé sous vide pour donner la 4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridine qui bout entre environ 97 et 112 °C sous une pression de 1 mm. Le chlorhydrate du composé fut préparé en faisant passer de l'acide chlorhydrique gazeux sec à travers une solution benzénique de la base. Le chlorhydrate fond entre environ 199 et 202 °C.

Tout en maintenant la température entre environ 10 et 20 °C, on fit passer de l'acide bromhydrique gazeux anhydre pendant sept heures à travers une solution de 160 parties de 4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridine dans 500 parties d'acide acétique. Le mélange fut agité pendant l'addition de l'acide bromhydrique gazeux. Après avoir laissé le mélange

au repos pendant seize heures, on élimina l'acide acétique et l'excès d'acide bromhydrique gazeux sous vide à une température du bain de moins de 40 °C. Le résidu fut mis en suspension dans de l'éther. On recueillit sur un filtre le précipité obtenu à partir de cette suspension. Il fut ensuite recristallisé dans un mélange d'acétone et de 2-propanol pour donner le bromhydrate de 4-phényl-4-bromopipéridine fondant entre environ 209,5 et 210,5 °C.

Une solution de 160 parties de ce bromhydrate dans 3.000 parties d'eau fut traitée avec 100 parties d'une solution d'hydroxyde de sodium à 20 %. Le précipité obtenu fut récupéré par filtration, lavé à l'eau puis dissous dans 1.500 parties de toluène bouillant. La solution fut séchée puis refroidie à 0 °C pour donner le 4-phénylpipéridine-4-ol fondant entre environ 159 et 160 °C.

*Exemple 2.* — A un mélange de 35 parties de 4-phénylpipéridine-4-ol et 63,5 parties de carbonate de sodium dans 480 parties de 4-méthyl-2-pentanone, on ajouta par fractions une solution de 52 parties de chlorure de p-toluènesulfonyl dans 120 parties de 4-méthyl-2-pentanone tout en agitant et en chauffant modérément. Après que l'addition fut complète, on continua à chauffer à reflux et à agiter pendant environ seize heures. Le mélange réactionnel fut refroidi et on ajouta 200 parties d'eau. La phase aqueuse fut séparée et soumise à une extraction avec 100 parties de chloroforme. Les phases organiques furent rassemblées séchées sur du carbonate de potassium et concentrées à un volume d'environ 150 parties. Le solide qui précipita fut filtré, lavé et séché en donnant le 1-(4-tosyl)-4-phénylpipéridine-4-ol fondant entre environ 183 et 184 °C.

*Exemple 3.* — On ajouta 69 parties de 1-(4-tosyl)-

4-phénylpipéridine-4-ol à une suspension de 9,8 parties d'amidure de sodium dans 280 parties de toluène. Le mélange fut agité et chauffé à reflux jusqu'à ce que le dégagement d'ammoniac ait cessé. Après refroidissement, on ajouta 45 parties d'iodure de méthyle et le mélange fut agité et chauffé à reflux pendant cinq heures puis on le refroidit et on ajouta 150 parties d'eau. On élimina par filtration une petite quantité de matière insoluble. On sépara la phase organique, puis elle fut séchée sur du sulfate de magnésium, filtrée et refroidie à 0 °C en donnant de la 1-(4-tosyl)-4-méthoxy-4-phénylpipéridine fondant entre environ 129 et 130,2 °C.

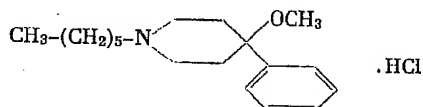
*Exemple 4.* — On ajouta 58 parties de 1-(4-tosyl)-4-phénylpipéridine-4-ol à une suspension de 8,3 parties d'amidure de sodium dans 256 parties de toluène. Le mélange fut agité et chauffé à reflux pendant une heure jusqu'à ce qu'il ne se dégage plus d'ammoniac gazeux. Après refroidissement à la température ambiante, on ajouta 52 parties d'iodure d'éthyle et le mélange fut agité et chauffé à reflux pendant seize heures. Le mélange réactionnel fut de nouveau refroidi puis on ajouta 150 parties d'eau. On filtra le précipité et on sépara la phase de toluène du filtrat. La phase organique fut séchée sur du sulfate de magnésium, filtrée et évaporée. Le résidu fut recristallisé dans l'éther di-isopropylique pour donner la 1-(4-tosyl)-4-éthoxy-4-phénylpipéridine fondant entre environ 124,4 et 125,2 °C.

*Exemple 5.* — Une solution de 46,5 parties de 1-(4-tosyl)-4-méthoxy-4-phénylpipéridine dans 1080 parties de 1-butanol fut chauffée à reflux sous une atmosphère d'azote. On ajouta ensuite 93 parties de sodium par fractions en une durée de soixante minutes. Après que l'addition fut terminée, le mélange fut chauffé à reflux pendant une heure et demie jusqu'à ce que le sodium soit complètement dissous. La solution fut ensuite refroidie à la température ambiante et décomposée par l'addition goutte à goutte de 400 parties d'eau. Les phases furent séparées et la phase aqueuse fut extraite au toluène. L'extrait organique fut ajouté à la première solution de butanol et la solution finale fut lavée trois fois avec 100 parties d'eau. Après l'évaporation du solvant, le résidu huileux fut dissous dans 400 parties d'éther di-isopropylique et on introduisit dans la solution de l'acide chlorhydrique gazeux. Le chlorhydrate précipité fut séparé par filtration, lavé à l'éther et séché en donnant du chlorhydrate de 4-méthoxy-4-phénylpipéridine fondant entre environ 212 et 215 °C.

La substitution d'une quantité équivalente de 1-(4-tosyl)-4-éthoxy-4-phénylpipéridine à la 1-(4-tosyl)-4-méthoxy-4-phénylpipéridine dans l'exemple ci-dessus donna le chlorhydrate de 4-éthoxy-4-phénylpipéridine fondant entre environ 170 et 171 °C.

*Exemple 6.* — Un mélange de 6,6 parties de

1-bromohexane, 6,8 parties de 4-méthoxy-4-phénylpipéridine qui avait été solée de son chlorhydrate, 10,6 parties de carbonate de sodium, 0,1 partie d'iodure de potassium et 160 parties de 4-méthyl-2-pentanone fut agité et chauffé à reflux pendant quarante-huit heures. Le mélange réactionnel fut refroidi et filtré et le solvant fut évaporé du filtrat. Le résidu fut dissous dans un mélange de 320 parties d'éther et de 40 parties d'alcool, et de l'acide chlorhydrique gazeux fut introduit dans la solution. Le solvant fut évaporé et le résidu fut dissous dans 240 parties d'acétate d'éthyle. Après refroidissement pendant une nuit à 0 °C, on obtint du chlorhydrate de 1-hexyl-4-méthoxy-4-phénylpipéridine fondant entre environ 230,5 et 231,5 °C et répondant à la formule :

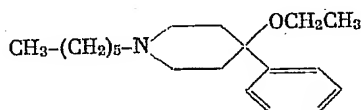


*Exemple 7.* — Un mélange de 3,48 parties de 1-bromoheptane, 4 parties de 4-méthoxy-4-phénylpipéridine, 6,5 parties de carbonate de sodium et 0,1 partie d'iodure de potassium dans 280 parties de 4-méthyl-2-pentanone fut agité et chauffé à reflux pendant soixante dix heures. Après refroidissement, le mélange réactionnel fut filtré et le solvant fut évaporé du filtrat. Le résidu fut dissous dans de l'éther di-isopropylique et de l'acide chlorhydrique gazeux fut introduit dans la solution. Le chlorhydrate précipité fut séparé par filtration et recristallisé dans le 2-propanol pour donner le chlorhydrate de 1-heptyl-4-méthoxy-4-phénylpipéridine fondant entre environ 224 et 226 °C.

*Exemple 8.* — Un mélange de 7,72 parties de 1-bromooctane, 6,8 parties de 4-méthoxy-4-phénylpipéridine, 10,6 parties de carbonate de sodium et 0,1 partie d'iodure de sodium dans 160 parties de 4-méthyl-2-pentanone fut agité et chauffé à reflux pendant vingt-quatre heures. Le mélange réactionnel fut refroidi et filtré et le solvant fut évaporé du filtrat. Le résidu fut dissous dans un mélange d'éther di-isopropylique et d'acétone anhydres, puis on introduisit dans la solution de l'acide chlorhydrique gazeux. Après l'évaporation du solvant, le résidu fut recristallisé dans de l'acétate d'éthyle pour donner du chlorhydrate de 1-octyl-4-méthoxy-4-phénylpipéridine fondant entre environ 225 et 226 °C.

*Exemple 9.* — Un mélange sous agitation de 6,52 parties de 1-bromohexane, 7,2 parties de 4-éthoxy-4-phénylpipéridine, 10,6 parties de carbonate de sodium et 0,1 partie d'iodure de potassium dans 280 parties de 4-méthyl-2-pentanone fut agité et chauffé à reflux pendant cinq jours. Après refroidissement, le mélange réactionnel fut filtré et le

solvant fut chassé par évaporation du filtrat. Le résidu fut dissous dans du 2-propanol et on ajouta une solution de 3 parties d'acide oxalique dihydraté dans 120 parties de 2-propanol. Après refroidissement du mélange réactionnel à la température ambiante, on sépara par filtration l'oxalate de 1-hexyl-4-éthoxy-4-phénylpipéridine. Ce produit fond entre environ 171 et 177 °C. La base libre a la formule :



*Exemple 10.* — 6 parties de 4-éthoxy-4-phénylpipéridine isolée de son chlorhydrate furent mélangées avec 5,37 parties de 1-bromoheptane, 10,6 parties de carbonate de sodium, 0,1 partie d'iodure de potassium et 160 parties de 4-méthyl-2-pentanone. Le mélange fut agité et chauffé à reflux pendant quarante-huit heures puis refroidi et filtré. Après avoir chassé le solvant du filtrat par évaporation, le résidu fut dissous dans un mélange d'éther et d'éthanol, et de l'acide chlorhydrique gazeux fut introduit dans la solution. On évapora le solvant et on fit recristalliser le résidu à deux reprises dans de l'acétate d'éthyle pour obtenir le chlorhydrate de 1-heptyl-4-éthoxy-4-phénylpipéridine fondant entre 206 et 208 °C.

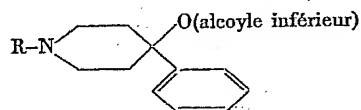
*Exemple 11.* — Un mélange de 3,86 parties de 1-bromooctane, 3,6 parties de 4-éthoxy-4-phénylpipéridine, 5,3 parties de carbonate de sodium et 0,1 partie d'iodure de potassium dans 280 parties de 4-méthyl-2-pentanone fut agité et chauffé à reflux pendant trois jours. Le mélange réactionnel refroidi fut filtré et le solvant fut évaporé du filtrat. Le résidu fut dissous dans un mélange d'éther diisopropylique et d'éthanol, puis on fit passer un excès d'acide chlorhydrique gazeux dans la solution. Le solvant fut évaporé et le résidu fut recristallisé dans de l'acétate d'éthyle pour donner du chlorhydrate de 1-octyl-4-éthoxy-4-phénylpipéridine fondant entre environ 194 et 195,6 °C.

Ce nouveau médicament est avantageusement administré sous forme de solution aqueuse par injection sous-cutanée, en utilisant par exemple des ampoules de 15 ml à 5 mg/ml, en dose quotidienne pouvant aller jusqu'à 50 mg.

## RÉSUMÉ

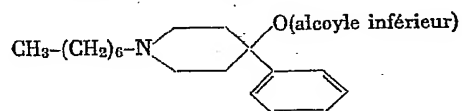
Nouveau dérivé des 4-alcoxy-4-phénylpipéridines à substituant alcoyle supérieur sur l'azote, remarquable notamment par les caractéristiques suivantes, considérées séparément ou en combinaison :

1° Le composé a la formule :



dans laquelle R est choisi parmi les radicaux n-hexyle n-heptyle et n-octyle.

2° Le composé a la formule :



3° Le composé est la 1-heptyl-4-méthoxy-4-phénylpipéridine.

4° Le composé est la 1-heptyl-4-éthoxy-4-phénylpipéridine.

5° Le composé est la 1-octyl-4-méthoxy-4-phénylpipéridine.

6° Le composé est la 1-hexyl-4-méthoxy-4-phénylpipéridine.

7° Le composé est utilisé pour ses propriétés anti-convulsives.

Société dite :

N. V. RESEARCH LABORATORIUM

Dr. C. JANSSEN

Par procuration :

Cabinet MADEUF

## AVIS DOCUMENTAIRE SUR LA NOUVEAUTÉ

Documents susceptibles de porter atteinte à la nouveauté du médicament : *néant*.

Documents illustrant l'état de la technique en la matière :

— Brevet allemand n° 872.045;

— *Chemical Abstracts*, 42, 8334 b-h (1948), cite : *J. Pharmacol. Exptl. Therap.*, L. O. Randall et coll., 93, pages 314-328 (1948).